



## Nuevo estudio: Telaprevir en pacientes con experiencia terapéutica

—Alan Franciscus, Redactor jefe

El 15 de octubre de 2008, Tibotec anunció que iba a empezar a seleccionar pacientes para la fase III de un gran estudio que busca evaluar la combinación de telaprevir, interferón pegilado y ribavirina entre pacientes con experiencia terapéutica que no hayan

alcanzado una respuesta virológica sostenida con un ciclo previo de interferón pegilado más ribavirina. Tibotec es el socio comercial de Vertex encargado de realizar ensayos clínicos fuera de los Estados Unidos, Canadá y México.

### EL ESTUDIO “REALIZE”

Este ensayo a escala mundial admitirá a unos 650 pacientes con el VHC. Según el comunicado de prensa de la compañía, los centros estadounidenses ya han empezado a seleccionar pacientes, y se prevé que otros centros a escala global comiencen el proceso de selección en las dos próximas semanas. El estudio incluirá a sujetos sin respuesta terapéutica, con una respuesta parcial y con recidivas posteriores.

Estará dividido en 3 grupos:

**1. Telaprevir** 750 mg q8h (cada ocho horas) durante 12 semanas junto con interferón pegilado y ribavirina en dosis estándar, seguido de 36 semanas de in-

terferón pegilado más ribavirina solos;

**2. Grupo de comienzo demorado** – 4 semanas con interferón pegilado más ribavirina, seguidas de telaprevir 750 mg q8h durante 12 semanas junto con interferón pegilado y ribavirina en dosis estándar, seguido de otras 32 semanas de interferón pegilado más ribavirina solos;

**3. Grupo de control** – Dosis estándar de interferón pegilado más ribavirina administradas durante 48 semanas.

El estudio se ha denominado REALIZE (retratamiento de pacientes con un régimen que contiene telaprevir para optimizar los resultados).

En el presente, Vertex está realizando otro gran estudio en fase III, llamado ADVANCE, de telaprevir en politerapia con interferón pegilado más ribavirina para tratar a portadores del genotipo 1 sin experiencia terapéutica. Está previsto que dicho estudio incluya a cerca de 1050 sujetos procedentes de los EE.UU., Europa y algunos otros países. Se espera que sus resultados se utilicen para solicitar a la FDA la autorización comercial del telaprevir en los EE.UU.

Para informarse mejor sobre los estudios ADVANCE y REALIZE, visite [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

Fuente: Comunicado de prensa de la compañía



### EN ESTE NÚMERO

Consejos de salud: <i>Lo que comemos</i> . . . . .	2
El tratamiento de la hepatitis C tras el trasplante de hígado . . . . .	4
Guía para comprender los resúmenes de las conferencias . . . . .	6
VHC: Multiplicación y Daños . . . . .	8
Breves reseñas del VHC . . . . .	10

## CONSEJOS DE SALUD

# Lo que comemos

—Lucinda Porter, Enfermera titulada

El Día Nacional de las Comilonas, conocido cariñosamente como Día de Acción de Gracias en los EE.UU., está a la vuelta de la esquina. Entre las sobras y los bocaditos de pan con pavo, se dedican varios días sólo a consumir comida. Esto va seguido de más días festivos, donde la comida está por todas partes, en el trabajo, en el banco y hasta en el club de salud.

Los campeones del comer dicen que el Día de Acción de Gracias es un día para aficionados, no para profesionales. Ellos no necesitan una festividad para celebrar la comida. Si usted es sólo un aficionado, se pondrá a dieta en enero. Un profesional prorroga la oportunidad de seguir comiendo a lo grande hasta el domingo de la Super Bowl. La élite es capaz de seguir devorando hasta el Día de San Valentín.

Yo soy una de esas campeonas. Sin embargo, aunque me gusta mucho comer, nada sabe mejor que sentirse bien. Con el paso de los años he aprendido a equilibrar mi deseo de comer con mi deseo de estar sana. La clave está en ser consciente de lo que se hace. Eso significa pensar en lo que voy a comer antes de hacerlo, desarrollar un hábito, mantener un compromiso y volver al cauce marcado cuando caigo en la tentación.

La comida es el tema central del artículo de este mes. Pero, ¿qué tiene que ver la comida con la infección crónica con el virus de la hepatitis C (VHC)? Todo. Lo que comemos puede provocar problemas de peso, hígado graso

y diabetes tipo 2. Esos problemas pueden empeorar el pronóstico de la hepatitis C. El tratamiento contra el VHC puede ser menos eficaz si existe sobrepeso u obesidad.

La mayor parte de los afectados mueren con el VHC y no a causa del VHC. Tiene sentido potenciar nuestras probabilidades de salir bien parados tomando las mejores decisiones posibles. Los cambios de dieta pueden reducir o eliminar el hígado graso, la diabetes del adulto y el exceso de colesterol. Las decisiones saludables en la alimentación nos ayudan a evitar una gran cantidad de trastornos relacionados con la dieta y el peso.

La nutrición adecuada se basa en saber:

- Qué debemos comer
- Cuánto debemos comer
- Qué contiene la comida
- Cómo poner en práctica todo lo que sabemos

Pregunte a los expertos qué debe comer y le darán más respuestas que candidatos presentados a las primarias norteamericanas. En su libro *In Defense of Food*, Michael Pollan sugiere, “*Coma alimentos. No demasiados. Principalmente plantas*”. Cuando dice “*coma alimentos*”, Pollan se refiere a los que no han sido procesados. Yo añadiría: siempre que pueda, coma alimentos cultivados en su zona y de colores variados. Eso aumenta la probabilidad de que su nutrición sea correcta.

Aquí puede consultar recursos

para elegir un plan de nutrición que le vaya bien:

- Escuela de Salud Pública de Harvard [www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/index.html](http://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/index.html)
- Oldways [www.oldwayspt.org/med\\_pyramid.html](http://www.oldwayspt.org/med_pyramid.html)
- Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) [www.mypyramid.gov](http://www.mypyramid.gov)

La cantidad de comida debe ajustarse a cada persona. Nuestra edad, estatura y nivel de actividad influyen en la cantidad que debemos consumir. Utilice un plan alimentario como guía. Nunca se base en las porciones de restaurante para saber cuánto debe comer, ya que las raciones son tres veces más grandes de lo necesario. Para mí, calcular la cantidad de comida es una ecuación sencilla: siempre que me mantenga en mi peso, estoy dentro de los márgenes. Si engordo es porque estoy comiendo demasiado. Si adelgazo será porque tengo leucemia o una tenia en el estómago, ya que dudo mucho que sea porque coma demasiado poco.

La cantidad que comemos es tan importante como el tipo de alimentos que consumimos. Por ejemplo, a casi todos nos gusta el helado. No pasa nada por darnos un capricho ocasionalmente. Pero pocos se dan cuenta de que la porción correcta de helado es como la mitad de una pelota de tenis. Una

**SIGUE EN LA PÁG 3**

## Comemos

VIENE DE LA PÁG 2

porción de carne equivale al tamaño de una baraja de naipes. Si come un filete de 450 g ya está tomando más de cinco raciones.

Aquí tiene algunos recursos para ayudarlo a calibrar sus necesidades nutricionales:

- Aim for a Healthy Weight [www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/obesity/lose\\_wt/index.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/obesity/lose_wt/index.htm)  
Este sitio para ayudarlo a conseguir un peso saludable está patrocinado por el Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre de los EE.UU. y ofrece unas herramientas excelentes.
- Información nutricional del USDA [www.nutrition.gov](http://www.nutrition.gov)
- [www.caloriecontrol.org](http://www.caloriecontrol.org)  
Este sitio Web está libre de publicidad e incluye herramientas útiles. No se deje engañar por el “.org”, ya que está financiado por la industria alimentaria.
- [www.caloriesperhour.com](http://www.caloriesperhour.com)  
– Otro sitio Web comercial que ofrece buenas herramientas.

No siempre es fácil saber lo que hay en los alimentos. Sí resulta sencillo cuando se trata de frutas y verduras o de alimentos a granel procedentes de la agricultura ecológica. Cuando los alimentos están envasados, entonces la información se encuentra en la etiqueta informativa. El artículo del próximo mes

estará dedicado a la lectura de esas etiquetas. Por ahora, el punto clave es prestar atención al tamaño de las porciones. Lea la etiqueta para saber cuántas porciones contienen los envases. Por ejemplo, esos pequeños paquetes de cartón para el helado parecen perfectos para una persona. Por desgracia, suelen contener de 4 a 6 porciones.

Poner en práctica estos conocimientos es como adquirir una nueva destreza. Se va mejorando con el tiempo. Una vez que supe lo que necesitaba y el modo de mantener una dieta saludable, se convirtió en una rutina. Los desafíos son los aspectos psicológicos y sociales de la comida. Aunque comemos para vivir, también comemos para celebrar, para superar el dolor, para confortarnos y por placer. En ocasiones el tema se nos va de las manos, en especial durante los días festivos.

Cuando me salgo del cauce marcado, trato de volver a mi línea lo antes posible. Hace ya mucho tiempo que dejé de lado los sentimientos de culpa y remordimiento derivados de la comida. Eso me ayuda a volver a mi rutina con más rapidez. La culpa y el remordimiento empeoran la situación.

Hay gente que por más que lo intenta no puede ceñirse a un plan de alimentación saludable. Si eso es lo que le sucede a usted, puede

encontrar ayuda. Consulte con su médico. Visite recursos como *Overeaters Anonymous* o *Food Addicts Anonymous*. También hay programas no lucrativos que pueden ser adecuados para usted.

Ya sé que hablar es fácil, lo difícil es hacerlo. Durante años pesé más de lo que deseaba. Trataba de adelgazar y mantenerme en mi peso, pero hasta que no comencé el tratamiento anti-VHC no fui capaz de llegar a un margen más cómodo. El motivo por el que no recuperé peso fue porque pensé en los pacientes con VHC. Les había visto adelgazar durante el tratamiento para después engordar de nuevo. Me prometí no recuperar el peso, para cumplir dando ejemplo.

Tener el VHC ofrece la oportunidad de comer de forma responsable. Es una excusa para dejar el tenedor y ponerse las zapatillas de deporte. Es un motivo para celebrar la vida no comiendo en exceso ni cediendo a todos los caprichos de comida. Este día de Acción de Gracias, ojalá sean bendecidos con salud y un corazón completo sin el castigo de una barriga prominente.



*Las Elecciones Presidenciales son el 4 de noviembre. Vote por su salud y por la salud de los Estados Unidos.*

# El tratamiento de la hepatitis C tras el trasplante de hígado

—Liz Highleyman

Con el paso de los años y las décadas, la infección crónica con el virus de la hepatitis C (VHC) puede desembocar en una enfermedad hepática grave, como la cirrosis y el cáncer hepatocelular (CHC), que exija el trasplante de hígado.

Por desgracia, el VHC casi siempre reaparece poco después de recibir un trasplante, lo que puede provocar un avance rápido de la enfermedad y el fallo del nuevo hígado. Aunque la progresión es variable e imprevisible, los estudios sugieren que hasta un tercio de los trasplantados de hígado con VHC sufren cirrosis al cabo de cinco años, y que llegan a la etapa descompensada cuatro veces más rápido que los pacientes con hepatitis C que no se someten a un trasplante. Las recidivas de VHC tras el trasplante son la primera causa de fracaso del injerto, de retrasplante y de fallecimiento en los receptores del órgano, y los pacientes con hepatitis C suelen llevarlo peor que las personas trasplantadas por otros motivos.

Por ello, los investigadores han explorado distintas estrategias terapéuticas para los receptores de trasplantes con el VHC, como las terapias con interferón y la modificación de los medicamentos inmunosupresores para prevenir el rechazo del órgano. La terapia antiviral puede suponer un desafío para estos pacientes, ya que muchos de ellos toleran mal los efectos del interferón y la ribavirina, pero este grupo es el que más necesidad tiene de lograr un tratamiento eficaz, y por lo tanto también sería el más beneficiado si lo consiguiera.

## ¿CUÁNDO DEBE INICIARSE EL TRATAMIENTO?

Todavía no ha podido determinarse con certeza el momento óptimo para empezar la terapia antiviral de interferón en pacientes sometidos a un trasplante de hígado. Las opciones son: la terapia previa al trasplante para alcanzar una respuesta virológica sostenida (RVS) o “curación”; el tratamiento preventivo poco después del trasplante para prevenir las recidivas del VHC en el nuevo hígado, o bien la terapia después de comprobar que la enfermedad hepática ha reaparecido y está progresando.

En teoría, lo mejor sería erradicar el virus antes de realizar el trasplante para proteger el nuevo hígado. Pero en la práctica, muchos pacientes con la enfermedad avanzada no pueden tolerar el tratamiento con interferón. Los pacientes con hepatitis C y cirrosis presentan unas tasas de respuesta sostenida notablemente más bajas que quienes tienen la enfermedad menos avanzada, lo que en parte se debe a las frecuentes reducciones de dosis y suspensiones de la terapia. Debido al elevado riesgo de efectos secundarios fuertes, la terapia antiviral suele estar contraindicada para los pacientes con cirrosis descompensada, aunque sí puede seguirse bajo una estrecha supervisión, por ejemplo en un ensayo clínico.

Los pacientes que alcanzan la RVS mientras esperan por un trasplante de hígado parecen correr un riesgo bastante menor de experimentar recidivas virales después del trasplante, y menos fuertes si estas se producen. En un estudio de 2005 so-

bre pacientes con cirrosis avanzadas tratados con dosis bajas y aceleradas de terapia antiviral, el 13% de los portadores del genotipo 1 (el más difícil de tratar) y el 50% de los que tenían otros genotipos alcanzaron la RVS. Entre los 15 participantes con una carga viral indetectable antes del trasplante, 12 seguían siendo ARN del VHC negativos seis meses después de la operación. Sin embargo, otros estudios han hallado que una notable proporción de pacientes con el VHC indetectable en el momento del trasplante experimentaron recidivas posteriormente a pesar de todo.

## TRATAMIENTO DESPUÉS DEL TRASPLANTE

Si no se prueba con la terapia antes del trasplante o ésta no produce una respuesta sostenida, el tratamiento postrasplante es la siguiente línea de ataque. A diferencia de lo que sucede con la hepatitis B, la terapia profiláctica mediante fármacos antivirales o inmunoglobulinas (anticuerpos inyectados) en fechas próximas al trasplante no previene las recidivas virales.

Los investigadores han estudiado la terapia preventiva con interferón entre 2 y 6 semanas después del trasplante, con el argumento de que el tratamiento podría ser más eficaz si se inicia mientras la concentración de ARN del VHC es todavía baja y todavía no se han producido daños en el hígado. Sin embargo, los resultados han sido desalentadores, ya que los recién trasplantados toleran mal los efectos secundarios de los antivirales, corren más riesgo de sufrir

**SIGUE EN LA PÁG 5**

## Trasplante

VIENE DE LA PÁG 4

un rechazo del órgano y a menudo están tomando grandes cantidades de inmunosupresores para evitar ese rechazo.

Muchos pacientes recién trasplantados presentan deficiencias de glóbulos, disfunción renal y susceptibilidad a las infecciones, problemas que pueden empeorar si se toma interferón o ribavirina en esa etapa. Por ello, es frecuente tener que reducir las dosis y suspender el tratamiento, lo que hace descender las tasas de respuesta sostenida. Un análisis del año 2007 sobre ensayos aleatorizados de terapia preventiva con interferón convencional o pegilado (Pegasys or PegIntron) más ribavirina, por ejemplo, halló que las tasas de RVS oscilaban entre el 10% y el 30%.

El riesgo de que tras el trasplante se produzcan recidivas virales fuertes aumenta con el empleo de corticosteroides inmunosupresores. Para superar este problema, los investigadores han explorado inmunosupresores alternativos, como el mofetil de micofenolato, los anticuerpos monoclonales, (p.ej., daclizumab), los inhibidores de la calcineurina (p.ej., ciclosporina, tacrolimus) y la timoglobulina. Hasta ahora, sin embargo, no se ha establecido un régimen óptimo para los trasplantados con hepatitis C.

### OBSERVAR Y ESPERAR

Puesto que la terapia preventiva no parece reducir de verdad el riesgo de complicaciones ni mejorar la supervivencia – aunque la pequeña proporción de pacientes que alcanzan la RVS sí parece beneficiarse de ella – la mayoría de los expertos recomiendan esperar hasta que la enfermedad hepática comience a avanzar. Una ventaja de este sistema es que algunos trasplantados nunca expe-

rimentan daños hepáticos graves y recurrentes, y la “espera vigilante” les permite evitar un tratamiento innecesario. Además, los pacientes suelen volverse más clínicamente estables cuando ha pasado bastante tiempo tras el trasplante, aunque tengan la carga viral del VHC más elevada. En general, se recomienda a los trasplantados someterse a biopsias cada año para comprobar el avance de la enfermedad.

El interferón pegilado más ribavirina es más eficaz en los trasplantados que el interferón convencional o la monoterapia de interferón, pero las tasas de respuesta sostenida son más bajas que las que alcanzan los pacientes no trasplantados e inmunocompetentes. Aunque la mayoría de los estudios señalan que la RVS es del 50% aproximadamente para el genotipo 1 y del 70%-80% para los genotipos 2 y 3, en el caso de los receptores de trasplantes esas tasas son del 20% y el 50% respectivamente.

Según un artículo de la edición de agosto de 2008 de la revista *Journal of Hepatology*, M. Berenguer y cols. realizaron un análisis sistemático de los estudios publicados sobre el interferón pegilado más ribavirina en pacientes con enfermedad hepática recurrente derivada del VHC tras el trasplante (no se incluyó la terapia preventiva). Encontraron 19 estudios publicados entre 2004 y 2007, que incluyeron a un total de 611 pacientes (el 86% con el genotipo 1), procedentes principalmente de Europa y los Estados Unidos.

Los participantes iniciaron una politerapia antiviral un promedio de dos años después del trasplante, momento en el cual la mayoría tenían un grado leve o moderado de enfermedad. La RVS media fue del 30% (margen 0%-50%), aumentando al 60%-75% en pacientes con ge-

notipos distintos al 1. En torno a la mitad (55%) obtuvieron una respuesta bioquímica, y las biopsias en general mostraron mejoras – o al menos ausencia de progresión – en la actividad histológica.

Cerca de tres cuartas partes de los participantes necesitaron una reducción de las dosis de interferón o ribavirina, y el 25% suspendió la terapia debido a los efectos secundarios. Al igual que con los pacientes no trasplantados, la carga viral baja antes del tratamiento, el buen cumplimiento terapéutico y la respuesta temprana en la semana 12 pronosticaron la respuesta sostenida. En su discusión, los investigadores sugirieron que sería útil mejorar la supervisión y el control de los efectos secundarios – por ejemplo, mediante factores de crecimiento para prevenir y tratar las deficiencias de glóbulos – si se desea “optimizar los resultados del tratamiento”.

En un reciente estudio publicado en la edición de agosto de 2008 de la revista *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, B. Raziorrouh y cols. evaluaron de forma retrospectiva la terapia antiviral con interferón convencional o pegilado más ribavirina durante 48 semanas en 36 receptores de hígado trasplantado con recidivas virales (27 con el genotipo 1; 9 con los genotipos 2 ó 3). Aquí, la RVS de los portadores del genotipo 1 fue similar a la observada en otros estudios (26%), pero el 100% de los sujetos con los genotipos 2 ó 3 alcanzaron la respuesta sostenida.

Otro estudio reciente, realizado por A. Kornberg y cols., analizó los resultados de la politerapia antiviral a largo plazo en 30 receptores de hígado con hepatitis C recurrente; los resultados se publicaron en la edición del 15 de agosto de 2008 de la revista *Transplantation*. Después de un promedio de 46 meses de terapia, las biopsias demostraron que, mientras

SIGUE EN LA PÁG 9

# Guía para comprender los resúmenes de las conferencias

—Alan Franciscus, Redactor jefe

Este mes, el sitio Web del HCV Advocate se centrará en informar sobre una de las conferencias más grandes e importantes dedicadas a las enfermedades hepáticas. El siguiente artículo pretende ayudarle a comprender parte de la información que se presenta en la conferencia. Lo más importante es recordar que las presentaciones con carteles y resúmenes son sólo instantáneas de un estudio, y que la mejor información debe proceder de un artículo publicado en una publicación prestigiosa evaluada por un comité de expertos.

Leer – y comprender – un resumen de conferencia puede ser muy complicado, porque hay muchas piezas en el puzzle que deben encajarse. Por definición, un resumen no es más que una breve sinopsis o descripción superficial de un estudio clínico, así que la información que incluya debe interpretarse con cautela. Este artículo ofrecerá consejos para leer y comprender un resumen de conferencia.

## Recomendaciones generales para leer y comprender un resumen de conferencia:

Un resumen suele estar dividido en siete secciones. Empiece leyendo por encima todo el resumen, resaltando o fijándose en los datos importantes que sean puntos clave, como la cantidad de participantes, la eficacia general, etc. Después de un rápido vistazo, vuelva a empezar para leerlo más despacio y atentamente. Una tendencia natural es leer solamente la sección de conclusiones, pero recuerde que en ocasiones las conclusiones son lo que el autor desea demostrar y no necesariamente datos objetivos.

El siguiente resumen procede de la Conferencia de 2007 de la Asociación para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD). Este resumen se centra concretamente en el HCV-796, un compuesto que ha dejado de desarrollarse clínicamente por sus fuertes efectos secundarios.

### 1) Título:

Una descripción muy breve (una frase corta) del estudio; sirve para dar una idea de lo que están tratando de comprobar o demostrar los autores del estudio.

Ejemplo:

*Evaluación en fase 1 de la actividad antiviral del inhibidor no nucleosídico de la polimerasa, HCV-796, en politerapia con diferentes interferones pegilados en pacientes sin experiencia terapéutica con VHC crónico.*

### 2) Autores:

Todos los autores aparecen mencionados, y en ocasiones se señalan también sus afiliaciones. Busque autores e instituciones médicas prestigiosos. El autor y la afiliación pueden tener mucho peso.

Ejemplo:

*S. Villano; D. Raible; D. Harper; P. Chandra; L. Bazisotto; G. Bichier.*

### 3) Introducción o fundamentos:

Una breve historia de lo que se sabe sobre el tema de estudio y por qué ese estudio es importante.

Ejemplo:

#### Fundamentos:

*El HCV-796 es un inhibidor de la polimerasa del ARN dependiente del ARN del virus de la hepatitis C (VHC) que ha demostrado actividad antiviral clínica en múltiples genotipos del VHC cuando se administra en monoterapia o en politerapia con interferón pegilado alfa-2b (PEG2b). Nosotros hemos evaluado a fondo el HCV-796 junto con interferón pegilado alfa-2a (PEG2a).*

### 4) Objetivo:

Esta es una de las secciones más importantes, ya que especifica la intención original o el diseño del estudio. El objetivo debe incluir criterios de valoración concretos meticulosamente planificados y ejecutados. Busque estudios prospectivos que estén diseñados desde el principio con determinados objetivos de resultados clínicos.

Los estudios *retrospectivos* miran atrás en el tiempo, evaluando un estudio previo o un grupo de población de un momento pasado. Son importantes para recopilar información para futuros estudios, pero pueden ser manipulados y no tienen tanto peso dentro de la medicina factual como los estudios prospectivos.

Como probablemente habrá notado, los resúmenes pueden presentarse con diferentes formatos. En el ejemplo que puse, el ‘objetivo’ se incluye dentro de los fundamentos.

### 5) Pacientes/Métodos:

Esta sección le dará información sobre las características de los pacientes, la dosificación del fármaco y otros datos relevantes.

#### Preguntas importantes que debe hacerse cuando revise esta sección:

a. *¿Cuántos pacientes participaron en el estudio?*

Los estudios más grandes tienen más peso.

b. *Los resultados varían en gran medida dependiendo de muchos factores. ¿Cuáles son las características de los pacientes?*

¿Se ajustaron equilibradamente en función de su edad, sexo, raza, genotipo, carga viral, grado de daño hepático, marcadores bioquímicos y otros aspectos importantes?

c. ¿Se aleatorizó el estudio y se hizo con ocultación doble para evitar sesgos?

El método de referencia en la investigación clínica con seres humanos es el ensayo aleatorizado, con grupos de control y con ocultación doble. En este tipo de ensayo, los pacientes son seleccionados de forma aleatoria. La aleatorización significa que se distribuye al azar a los pacientes – normalmente mediante un programa de computadora – a un grupo particular del estudio para recibir el fármaco de estudio, el medicamento estándar actual o un placebo.

d. ¿Cómo pusieron a prueba los investigadores sus hipótesis y qué herramientas utilizaron?

¿Usaron herramientas diagnósticas sensibles?

e. ¿Se diseñó el estudio para comparar un fármaco con otro, o para compararlo con el tratamiento estándar actual?

¿Fue adecuada la dosis de medicación en ambos grupos?

Ejemplo:

#### Métodos:

Las evaluaciones se realizaron dentro de un estudio en Fase 1 aleatorizado con ocultación doble entre pacientes adultos con infección crónica por el VHC que no tenían experiencia terapéutica previa. En uno de los grupos, se distribuyó aleatoriamente a los pacientes para recibir HCV-796 oral o placebo cada 12 horas durante 14 días, y todos debían recibir PEG2b (1,5 mcg/kg) el día 1 (un día antes de empezar con HCV-796/placebo) y el día 7. En el otro grupo, el diseño fue igual, salvo por el hecho de que la terapia pegilada fue PEG2a (180 mcg) el día 1 y el día 7. En cada grupo, 12-16 pacientes debían recibir el principio activo de HCV-796 (500 mg cada 12 horas) con una de las terapias pegiladas.

#### 6) Resultados:

Esta sección describe el resultado del estudio. Debe desglosar la información por resultados generales y después por características de los pacientes y por dosis de medicación. Además, los resultados deben especificar la importancia estadística, que es un indicador de la eficacia del fármaco con las mismas circunstancias en un lugar diferente. Esto suele expresarse como un valor-p. Un valor-p de  $< 0,05$  se considera estadísticamente significativo.  $P=0,05$  significa que hay un 95% de probabilidades de que el fármaco funcione en una población de pacientes similar y un 5% de que no funcione.

Si el estudio está probando una nueva medicación, también debe incluirse una breve reseña de los efectos secundarios en el resumen.

En este ejemplo, verá que los autores afirman que los efectos secundarios del HCV-796 fueron los típicos que se han observado en las terapias con peginterferón. Sin embargo, ahora sabemos que los primeros estudios con pequeños grupos de pacientes proporcionan una información limitada, y que los

estudios realizados a lo largo de más tiempo con grupos más grandes de pacientes son los que ofrecen mejor información.

Ejemplo:

#### Resultados:

La concentración basal media de ARN del VHC fue de 6,4-6,5 logocopias<sub>10</sub> en cada grupo y el 71% de los pacientes estaban infectados con el genotipo 1 del VHC. En las dos terapias PEG, la combinación con HCV-796 redujo la concentración de ARN del VHC en plasma en mayor medida que cualquiera de los dos pegilados por sí solos. El día 14, la reducción media del ARN del VHC que obtuvo HCV-796+PEG2b fue de 3,4 logocopias<sub>10</sub>, frente a las 1,6 logocopias<sub>10</sub> que logró el PEG2b solo. La reducción media de HCV-796+PEG2a fue de 3,7 logocopias<sub>10</sub> frente a 1,1 logocopias<sub>10</sub> con el PEG2a solo. En ambos grupos, la actividad varió según el genotipo del VHC. Las reducciones medias del ARN del VHC el día 14 para el genotipo 1 fueron de 2,9 logocopias<sub>10</sub> con HCV-796+PEG2b y de 3,2 logocopias<sub>10</sub> con HCV-796+PEG2a. Para el genotipo no 1, las reducciones respectivas fueron de 4,4 frente a 4,7 logocopias<sub>10</sub>. La combinación de HCV-796 con cualquiera de las dos terapias PEG fue bien tolerada en general. Las reacciones adversas frecuentes en todos los grupos fueron las típicas de los interferones, tales como cefaleas, escalofríos y mialgia.

#### 7) Conclusión:

Tenga cuidado, ya que la conclusión se puede manipular en gran medida para ajustarse a las necesidades del autor. Remítase a los resultados y compárelos con las conclusiones del autor.

El ejemplo que utilizamos es muy claro y apropiado para la intención del estudio. No obstante, tenga cautela siempre al leer el resultado; es mejor comprender la información del resumen y después llegar a su propia interpretación y conclusión.

Ejemplo:

#### Conclusiones:

La combinación de HCV-796 con PEG2b o PEG2a proporciona una actividad antiviral similar en múltiples genotipos del VHC al cabo de 14 días de tratamiento. Los resultados respaldan la realización de estudios sobre la administración más prolongada de HCV-796 con las dos terapias PEG.

Cuanto más practique la lectura de los resúmenes de conferencias, mejor comprenderá la información presentada. Utilice siempre su sentido crítico a la hora de interpretar los datos científicos o cualquier otra fuente de información. ¡Y no tenga miedo de hacer preguntas!

#### Vínculos recomendados:

Consulte el artículo por Internet para ver los vínculos recomendados:

<http://www.hcvadvocate.org/news/newsLetter/2008/advocate1108.html>



# VHC: Multiplicación y Daños

—Alan Franciscus, Redactor jefe

¡Los virus son organismos extraordinarios! Tienen un solo propósito en la vida: ¡sobrevivir! Utilizan muchos métodos diferentes para infectar a los seres humanos y multiplicarse. Por ejemplo, el virus de la hepatitis A se extiende por vía oral-fecal, pero la infección se limita a las células del conducto digestivo, y el proceso de multiplicación tiene lugar en el hígado. La hepatitis B se transmite a través de la sangre y los líquidos corporales, e infecta principalmente a las células del hígado. El virus de la hepatitis C (VHC) se transmite de forma similar al de la hepatitis B, pero sólo puede transmitirse de sangre a sangre. El virus de la hepatitis C infecta al hígado.

Tiene un ARN de una sola hebra (monocatenario) y pertenece a la familia de los *flaviviridae*. Otras enfermedades provocadas por virus de esa familia son la fiebre amarilla, el virus del Nilo y el dengue. El mecanismo exacto de replicación del virus de la hepatitis C ha sido en gran parte un misterio porque los científicos no han podido multiplicar el virus en una probeta. Sin embargo, con el desarrollo de un cultivo para cultivar el virus de la hepatitis C en células sanas del hígado (*HCV Advocate*, agosto de 2008) probablemente descubramos muchas más cosas sobre el proceso de multiplicación en un futuro muy cercano. Mientras se determina ese proceso exacto, sabemos que todos los virus de ARN comparten determinados procesos de multiplicación que

nos ayudarán a comprender la ‘perspectiva completa’ de la replicación del VHC y eso, junto con lo que sabemos actualmente sobre ese proceso, nos permitirá hacer deducciones lógicas para llenar las lagunas existentes.

## MULTIPLICACIÓN DEL VHC

El virus de la hepatitis C infecta principalmente a los hepatocitos o células del hígado. El hígado es un lugar excelente para la replicación del virus, ya que es un órgano muy grande con más de 200.000 millones de células que el virus puede utilizar para reproducirse. Se ha calculado que este virus puede infectar el 50% o más de las células de un hígado a una velocidad de multiplicación de hasta 10 billones de virus nuevos cada día.

El virus de la hepatitis C se sirve de la sangre para transportarse al corazón, donde comienza su proceso de multiplicación. Es un virus envuelto de una sola hebra que se acopla a las células del hígado e introduce su código genético en las mismas. Durante este proceso, el virus es capaz de bloquear los procesos normales de la célula y establecer una especie de ‘fábrica’ para elaborar nuevos virus. Una vez que los nuevos viriones están formados, explotan la célula para salir y se introducen en otro hepatocito sano para iniciar el ciclo de multiplicación una y otra vez.

## CUASIESPECIES DEL VHC

El virus de la hepatitis C es muy proclive a cometer errores, lo que significa que cuando se multiplica se muta constantemente y altera ligeramente su código genético. El proceso de mutación natural permite al virus evadir la respuesta inmunitaria del organismo (anticuerpos) que se activa para eliminar el virus. Ese proceso de mutación viral produce cuasiespecies del virus. Además, esas constantes mutaciones son el motivo por el que no ha sido posible elaborar una vacuna, y una de las razones por las que la infección por el VHC se vuelve crónica en la mayoría de las personas infectadas. También se ha conjeturado que las cuasiespecies del VHC pueden ser el motivo por el que algunas personas responden a la medicación contra el VHC y otras no, y por el que la enfermedad avanza a una etapa grave con rapidez en algunos casos pero se mantiene estable en otros.

Toda la gente que se ha infectado con hepatitis C es positiva a los anticuerpos del VHC. Es importante recordar que los anticuerpos del VHC son generados por el sistema inmunitario, pero a diferencia de otros tipos de anticuerpos, como los de la hepatitis A, los de la hepatitis C no protegen frente a la reinfección. Además, los anticuerpos siem-

**SIGUE EN LA PÁG 9**

## VHC

VIENE DE LA PÁG 8

pre están presentes incluso si se erradica el virus de la hepatitis C de forma natural o a través de un tratamiento.

### DAÑOS DE LAS CÉLULAS HEPÁTICAS

Uno de los aspectos más interesantes de la hepatitis C es que el virus no causa directamente daño en las células del hígado. Se cree que el daño o destrucción de los hepatocitos se produce cuando el sistema inmunitario trata de eliminar al virus que ha invadido la célula. En lugar de eliminar sólo al virus, el sistema inmunitario ataca y destruye a toda la célula. El proceso de destrucción de las células provoca una inflamación general del hígado que termina ocasionando cicatrices superficiales en el órgano (fibrosis). Cuando el sistema inmunitario lleva muchos años atacando y destruyendo hepatocitos infectados con el VHC, el tejido fibrótico del hígado comienza a conectarse con otros segmentos de tejido fibrótico, y al cabo de muchos años se produce una extensa zona de cicatrices (cirrosis). Si el proceso continúa, el daño puede ser tan grande que llega a cambiar toda la estructura del hígado. Al llegar a ese punto, el hígado está tan dañado que ya no puede realizar las muchas funciones que nos mantienen sanos, lo que puede resultar mortal si no se recibe un trasplante de hígado.



## Trasplante

VIENE DE LA PÁG 8

que la fibrosis progresó en dos tercios de quienes no respondieron, eso no sucedió en ninguno de los pacientes que lograron eliminar el VHC de forma sostenida. “Nuestros datos indican que la politerapia antiviral debe aspirar a la erradicación del virus en pacientes con trasplante de hígado y hepatitis C recurrente, ya que mejora la supervivencia”, concluyeron los investigadores. El equipo de Kornberg había demostrado anteriormente que la terapia de mantenimiento a largo plazo con interferón/ribavirina en trasplantados que no responden al tratamiento había logrado reducir la inflamación hepática y estabilizar la fibrosis, a pesar de la persistencia de la viremia del VHC.

### ESPERANZA DE CARA AL FUTURO

Ahora que los investigadores han aprendido más sobre el tratamiento de la hepatitis C crónica, las tasas de respuesta sostenida a la terapia antiviral con interferón han mejorado con el tiempo entre los pacientes con enfermedad hepática avanzada, tanto si se tratan antes del trasplante como después de que reaparezca la enfermedad hepática después del trasplante.

Aunque la RVS siga siendo más baja para los receptores de trasplantes que para los no trasplantados, es evidente que una proporción significativa de pacientes se benefician de la politerapia actual. En el futuro, los compuestos antivirales directos que están actualmente en fase de investigación (como los inhibidores de la proteasa y la polimerasa del VHC) ofrecen la perspectiva de lograr un tratamiento más eficaz con menos efectos secundarios.

#### Extracto bibliográfico:

<http://www.hcvadvocate.org/news/news-Letter/2008/advocate1108.html>



## Registro de donantes de órganos y tejidos: Nueva Inglaterra

La historia nos demuestra que los peregrinos ingleses no habrían sobrevivido sin la ayuda de los nativos que vivían en la tierra que hoy se conoce como Nueva Inglaterra. Esa amabilidad fue lo que dio lugar a nuestra tradición annual: el Día de Acción de Gracias. Ahora tenemos la oportunidad de modernizar esta tradición, declarando nuestra intención de hacernos donantes de órganos y tejidos al morir.

Sólo uno de los seis estados de Nueva Inglaterra mantiene su propio registro de órganos y tejidos: Connecticut. Aunque Maine, Massachusetts, New Hampshire, Rhode Island y Vermont no tienen registro, los residentes de dichos estados sí pueden declarar su deseo de ser donantes. Basta con indicar su deseo cuando solicite o renueve su licencia de conducir o su tarjeta de identidad. Siempre es buena idea además informar a su familia de su deseo. ¡Qué mejor forma de celebrar el Día de Acción de Gracias! <http://donatelifenet.net>

# Breves reseñas del VHC

—Alan Franciscus, Redactor jefe

En el artículo de este mes comentaré un estudio sobre la revacunación de pacientes que no han respondido previamente a la vacuna del VHB, dos estudios centrados en la progresión de la enfermedad en sujetos con hepatitis C y la ALAT persistentemente normal, y un estudio retrospectivo que analiza el mayor riesgo de complicaciones para las personas con hepatitis C que toman Tylenol.

## VACUNA DEL VHB EN PERSONAS QUE NO RESPONDEN A LA VACUNA

Se calcula que del 5 al 10% de los sujetos que se ponen la vacuna de la hepatitis B no responden a la misma, es decir, no generan anticuerpos protectores. La ausencia de respuesta a las dosis estándar de vacuna es aún más alta en las personas inmunodeprimidas, como aquéllas que viven con el VIH. Claramente, se necesitan otras estrategias de administración para proteger a las personas que corren riesgo de infectarse con hepatitis B. En un estudio que se publicó en la revista *Journal of Infectious Diseases*, la investigadora Kristina Cardell y cols., de Suecia, trató a 68 participantes (48 sin respuesta previa a la vacuna, 20 no vacunados anteriormente) con una dosis doble de Twinrix (combinación de la vacuna del VHA y el VHB). El estudio halló que de los 44 sujetos que no habían respondido a la vacuna, 26 (59%) generaron anticuerpos protectores contra el VHB tras la primera dosis y 42 (95%) tras la tercera dosis. En las 20 personas que no se habían vacunado anteriormente, el 10% mostró anticuerpos protectores

contra el VHB tras la primera dosis, y el 100% tras la tercera dosis. Todos los participantes crearon además anticuerpos protectores contra el VHA.

Los autores concluyeron que esa tasa de respuesta más alta fue resultado del aumento de las dosis de vacuna, y propusieron que “puede emplearse una dosis doble de vacuna mixta contra la hepatitis A y B de forma segura y eficaz para generar niveles protectores de anticuerpos contra el VHB en sujetos que no responden a la vacuna de la hepatitis B tradicional y no están inmunizados frente a la hepatitis A”.

## PACIENTES CON EL VHC Y LA ALAT NORMAL

Dos nuevos estudios están ayudando a comprender mejor el significado de los pacientes con el VHC y concentraciones persistentemente normales de ALAT, aunque esos estudios no están llegando necesariamente a las mismas conclusiones. En el pasado, se creía que en las personas con la ALAT normal de forma continuada la enfermedad del VHC apenas progresaba nada. Sin embargo, esto ha empezado a cuestionarse en los 5 últimos años, ya que algunos estudios han hallado que en un subconjunto de pacientes con la ALAT normal la enfermedad avanza hasta derivar incluso en cirrosis.

Un estudio recientemente publicado en la revista *World Journal of Gastroenterology* por Sobesky y cols, halló que, de entre 76 pacientes con el VHC no tratados y con niveles persistentemente normales de ALAT, la mayoría (el 66%) mos-

tró poca o ninguna progresión de la enfermedad al cabo de 4 años. De aquellos que mostraron un avance de la fibrosis, la elevación posterior de la ALAT y el sobrepeso (IMC >25) fueron factores implicados en dicho avance. Los autores recomendaron que debería ofrecerse una terapia antiviral contra el VHC a estos pacientes y un asesoramiento sobre la reducción de peso y la diabetes.

En el otro estudio publicado en *Liver International*, Faisal y cols. compararon la progresión de la enfermedad por el VHC de 65 pacientes (grupo A) con la ALAT normal frente a un grupo de 66 pacientes (grupo B) con la ALAT elevada. Los dos grupos fueron ajustados de forma equilibrada por edades, sexo y grado de fibrosis hepática basal. El estudio abarcó el período de junio de 2001 a junio de 2006.

Los autores hallaron que el grado de inflamación no difirió significativamente entre ambos grupos (grupo A=2,0±0,68 frente al grupo B=2,09±0,67), ni el grado medio de fibrosis tampoco (grupo A=2,11±0,87 frente al grupo B=2,24±1,04). Además, se observó fibrosis en puente en el 24,6% (grupo A) frente al 37,9% (grupo B), y cirrosis en el 6,2% (grupo A) frente al 7,6% (grupo B). También se evaluó la esteatosis, o hígado graso, y se halló que ambos grupos tenían una incidencia parecida: 0,94±0,86 (grupo A) frente a 1,0±1,02, aunque el grado de inflamación y fibrosis no se correlacionó con el grado de esteatosis. El único factor que pronosticó una concentración normal de ALAT fue la edad más avanzada. Los autores de este estudio concluyeron

SIGUE EN LA PÁG 11

## Resumen

VIENE DE LA PÁG 10

que “Este estudio demuestra que la ALAT es un mal marcador indirecto de la inflamación y la fibrosis para los pacientes con el VHC”. Los autores sugirieron que esos resultados justificarían el tratamiento contra el VHC sin necesidad de realizar una biopsia de hígado.

Entonces, ¿por qué los autores del estudio obtuvieron diferentes resultados y conclusiones en estos estudios? Parte de la respuesta es que ambos estudios evaluaron a un pequeño grupo de pacientes durante un corto período de tiempo. Esperemos que los autores del estudio evalúen a los pacientes durante más tiempo. Sin embargo, una de las conclusiones es que está claro que la mayoría de los sujetos experimentarán poco o ningún avance de la enfermedad. Un método mejor sería supervisar más de cerca a las personas con la ALAT normal y ofrecer a todos los sujetos con el VHC la oportunidad de recibir tratamiento contra el VHC para prevenir la posibilidad de daños hepáticos.

### EL VHC Y EL PARACETAMOL

Un estudio de pacientes con el VHC que toman paracetamol (marca Tylenol) sugiere que las personas con el VHC que toman Tylenol pueden correr más riesgo de sufrir lesiones hepáticas. En los EE.UU., se calcula que cada año se producen aproximadamente 112.000 llamadas a los Centros de Toxicología, 56.000 visitas a urgencias, 26.000 hospitalizaciones y 450 muertes por sobredosis de Tylenol, lo cual constituye el 50% de todos los casos de insuficiencia hepática aguda. La mezcla de alcohol con Tylenol es un factor de riesgo de complicaciones bien conocido. Además, los alcohólicos

y las personas con enfermedades hepáticas crónicas corren más riesgo de sufrir complicaciones cuando toman Tylenol. Pero el riesgo para las personas con hepatitis C no había sido estudiado hasta ahora.

Nguyen y cols. publicaron recientemente un estudio en la revista *Hepatology* que quizás puedan ayudarnos a comprender mejor este asunto. En su análisis retrospectivo, los autores observaron datos de hospitales recopilados entre 1998 y 2005 y calcularon que hubo 210.436 hospitalizaciones debidas a sobredosis de paracetamol. La prevalencia del VHC en este grupo de población aumentó del 0,5% en 1998 al 1,5% en 2005. La tasa de lesiones hepáticas agudas fue del 7,2%. Tras excluir la cirrosis, el riesgo de daño hepático agudo aumentó con el VHC, la esteatosis hepática no alcohólica, la hepatopatía alcohólica y la malnutrición. Los autores concluyeron que el VHC estaba relacionado con un mayor riesgo de progresión a insuficiencia hepática grave. Sin embargo, los autores señalaron que esos resultados del estudio deben confirmarse con estudios prospectivos antes de poder hacer recomendaciones concretas. Este estudio arroja luz sobre el potencial de lesiones hepáticas entre las personas con hepatitis C, en especial si se mezcla Tylenol con alcohol, o si se tiene cirrosis descompensada o hígado graso. Además, es importante recordar que el fármaco de Tylenol está presente en más de 600 productos con y sin receta médica. En todo caso, consulte con su médico si debe tomar Tylenol y qué dosis son seguras en su caso.



**Director ejecutivo**  
**Redactor jefe**  
**Publicaciones del HSCP**

Alan Franciscus  
alanfranciscus@hcvadvocate.org

**Director editorial, Webmaster**  
C.D. Mazoff, PhD  
cdmazoff@hcvadvocate.org

**Autores contribuyentes**  
Liz Highleyman  
Lucinda K. Porter, Enfermera

**Diseño**  
Leslie Hoex  
Blue Kangaroo Design  
blueroodesign@aol.com

**Traducción**  
Clara Maltrás

**Información de contacto**  
Hepatitis C Support Project  
PO Box 427037  
San Francisco, CA 94142-7037

HCV Advocate ofrece información sobre distintas formas de intervención a fin de servir a nuestra comunidad. Cuando damos información sobre cualquier tipo de medicación, tratamiento, terapia o dieta no estamos promoviendo ni recomendando su uso, sino simplemente informando bajo la premisa de que la mejor decisión es la que se toma con conocimiento.

Se autoriza y se alienta a la reproducción de este documento siempre que se reconozca la autoría del Hepatitis C Support Project.

© 2008 Hepatitis C Support Project

